



TITLE:

Eプレート'栄研' PSAキットを用いた臨床的検討：前立腺癌患者におけるfree PSA, complex PSA, およびfree/total%の臨床有用性

AUTHOR(S):

今井, 強一; 山中, 英壽; 久保田, 裕; 三木, 誠; 伊藤, 貴章; 赤座, 英之; 内田, 克紀; ... 齊藤, 泰; 酒井, 英樹; 志田, 圭三

CITATION:

今井, 強一 ...[et al]. Eプレート'栄研' PSAキットを用いた臨床的検討：前立腺癌患者におけるfree PSA, complex PSA, およびfree/total%の臨床有用性. 泌尿器科紀要 1998, 44(10): 755-763

ISSUE DATE:

1998-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116264>

RIGHT:

E プレート ‘栄研’ PSA キットを用いた臨床的検討

—前立腺癌患者における free PSA, complex PSA,
および free/total% の臨床有用性—

熱川温泉病院泌尿器科 (部長: 今井強一)

今 井 強 一

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡邊 決教授)

渡 邊 決, 沖 原 宏 治

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英壽教授)

山 中 英 壽, 久 保 田 裕

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)

古 武 敏 彦, 宇 佐 美 道 之

東京医科大学泌尿器科学教室 (主任: 三木 誠教授)

三 木 誠, 伊 藤 貴 章

倉敷中央病院泌尿器科 (部長: 荒井陽一)

荒 井 陽 一, 前 田 浩

筑波大学臨床医学系泌尿器科学教室 (主任: 赤座英之教授)

赤 座 英 之, 内 田 克 紀

医療法人原三信病院泌尿器科 (部長: 鷺山和幸)

鷺 山 和 幸

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

穎 川 晋

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 齊藤 泰教授)

齊 藤 泰, 酒 井 英 樹

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

栗 山 学

財団法人前立腺研究財団

志 田 圭 三

CLINICAL UTILITY OF THE FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA), α_1 -ANTICHYMOTRYPSIN-COMPLEXED PSA, AND FREE/TOTAL PSA RATIO USING THE SPECIFIC AND SENSITIVE ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY “E-PLATE EIKEN® PSA”

Kyoichi IMAI

From Atagawa Onsen Hospital

Hidetoshi YAMANAKA and Yutaka KUBOTA

*From the Department of Urology, Gunma University School
of Medicine*

Makoto MIKI and Takaaki ITO

From the Department of Urology, Tokyo Medical College

Hideyuki AKAZA and Katsunori UCHIDA

*From the Department of Urology, Institute of Clinical
Medicine, University of Tsukuba*

Shin EGAWA

*From the Department of Urology, Kitasato University School
of Medicine*

Manabu KURIYAMA

*From the Department of Urology, Gifu University School of
Medicine*

Hiroki WATANABE and Koji OKIHARA

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural
University of Medicine*

Toshihiko KOTAKE and Michiyuki USAMI

*From the Department of Urology, Osaka Medical Center for
Cancer and Cardiovascular Diseases*

Yoichi ARAI and Hiroshi MAEDA

From the Department of Urology, Kurasaki-Central Hospital

Kazuyuki SAGIYAMA

From Harasansin Hospital

Yutaka SAITO and Hideki SAKAI

*From the Department of Urology, Nagasaki University
School of Medicine*

Keizo SHIDA

From Japanese Foundation of Prostate Research

We studied the clinical significance of serum prostate specific antigen (PSA) ratio : free-PSA/total-PSA and free-PSA/complex-PSA to discriminate between prostate cancer (PC) and prostate benign disease (non-PCa) by using total-PSA, α_1 -antichymotrypsin complexed (complex)-PSA and free-PSA enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) kits newly developed at EIKEN Chemical Co, Ltd. Free-PSA and complex-PSA ELISA kits demonstrated high sensitivity and specificity. Total-PSA ELISA kit also demonstrated equimolarity for free-PSA and complex-PSA. On the total-PSA range of 4–10 ng/ml, free-PSA/total-PSA% (f/t%) and free-PSA/complex-PSA% (f/c%) were very useful to discriminate between PCa and non-PCa by receiver operating characteristic curve analysis as well as

PSA density (PSA-D) but not free-PSA level. F/t% and f/c% were even useful to discriminate early stage PCa (i.e. A₁ or B₀) from non-PCa by the Mann-Whitney U-test.

(Acta Urol. Jpn. 44: 755-763, 1998)

Key words: Prostate-specific antigen, Prostate cancer, free PSA, free/total PSA, E-PLATE EIKEN® PSA

緒 言

前立腺癌 (PCa) の診断や経過観察における前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) の有用性は広く知られている。一方で正常値上限に近い PSA 値では前立腺肥大 (BPH) でも高値を示すため偽陽性が高く、いわゆる gray zone があり腫瘍特異的のマーカートになりにくい。そのため、この範囲の診断精度を高めるために、前立腺体積で除した PSA density (PSA-D) や年間差 PSA (PSA velocity) が提唱されてきた¹⁾。しかし、前者は前立腺体積の測定が可能で施設にその応用が限定されるので汎用性に欠け、また、後者は PSA の日差変動などの問題により、これを生検決定に用いるのは false positive の増加が危惧される。

PSA の血中存在様式としては遊離型の free-PSA (以下 f-PSA) と α_1 -antichymotrypsin, α_2 -macroglobulin や他の protease-inhibitor と結合した結合型の complex-PSA が存在していることが知られている。complex-PSA のうち α_2 -macroglobulin と結合したものはその結合形態上測定されず、 α_1 -antichymotrypsin と結合した PSA (以下 c-PSA) が測定されると言われている²⁻⁴⁾。最近、f-PSA, c-PSA およびそれらを合算した total-PSA (以下 t-PSA) を測定できる系が開発されたことから、PCa と BPH で血中に存在する f-PSA と c-PSA の比率が異なることが報告され、f-PSA と t-PSA との比 (f-PSA/t-PSA) を求めることが、上記のような問題を克服する手段として期待され、多くの発表がなされている⁵⁻⁸⁾。

今回、栄研化学で新たに開発された t-PSA 測定用

キット (E プレート ‘栄研’ PSA, 以下 E プレート PSA) に加えて、認識性が異なるモノクローナル抗体を組合わせた f-PSA を特異的に検出する測定系と c-PSA を特異的に検出する測定系が同時に開発された。そこで、生検を受けた症例を用いて、t-PSA, f-PSA および c-PSA ならびに f-PSA/t-PSA (f/t), f-PSA/c-PSA (f/c) の臨床的有用性について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

検体はいずれも生検を実施した未治療者のみを対象とし、Table 1 に示した10施設より非前立腺癌 (non PCa 症例) 385例、前立腺癌 (PCa 症例) 286例を入手し、検討に用いた。それぞれの症例の内訳を Table 2 に示した。病期の決定は前立腺癌取り扱い規約⁹⁾にしたがったが、PSA 異常 (4.1 ng/ml 以上) で触診正常のものは B₀ とした。

なお、sensitivity は検査陽性症例数/検査陽性症例数×100, specificity は検査陰性非癌症例数/検査陰性症例数×100, positive predictive value (PPV) は発見癌数/検査陽性症例数×100とした。また、臨床的有用性を検討するために、receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析にて比較した。

2. t-PSA, f-PSA および c-PSA の測定法

t-PSA を測定する E プレート PSA は、f-PSA と c-PSA のいずれも認識するモノクローナル抗体 clone No. 19-01 (固相用: A) と clone No. M212-09 (標識用: B) を使用している。f-PSA 測定系は f-PSA を特異的に認識するモノクローナル抗体 clone No. 0128-

Table 1. Number of patients at each institution diagnosed by biopsy (before therapy)

Institution	Sample	BPH	Inflammation	Normal	Prostate cancer
Gunma University School of Medicine	124	56	5	21	42
Tokyo Medical College	31	20			11
University of Tsukuba	41	26			15
Kitasato University School of Medicine	139	95			44
Gifu University School of Medicine	140	87			53
Kyoto Prefectural University of Medicine	26	16			10
Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases	35	4			31
Kurasiki-Central Hospital	30	10			20
Harasansin Hospital	65	36	2	2	25
Nagasaki University School of Medicine	40	5			35
Total	671	355	7	23	286

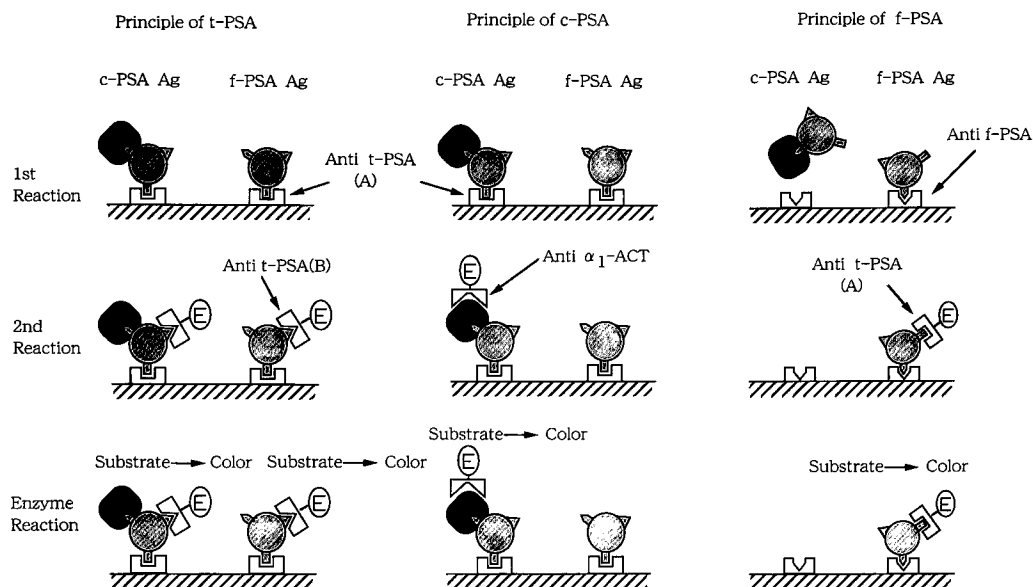


Fig. 1. Principle of each assay (t-/ f-/ c-PSA).

Table 2. Total number of the bioptic specimen

Disease		Sample No.
non Prostate cancer	Normal	23
	Inflammation	7
	BPH	355
	Total	385
Prostate cancer	Stage A	3
	Stage B ₀	22
	Stage B ₁	35
	Stage B ₂	43
	Stage C	69
	Stage D ₁	9
	Stage D ₂	89
	unknown	16
Total		286

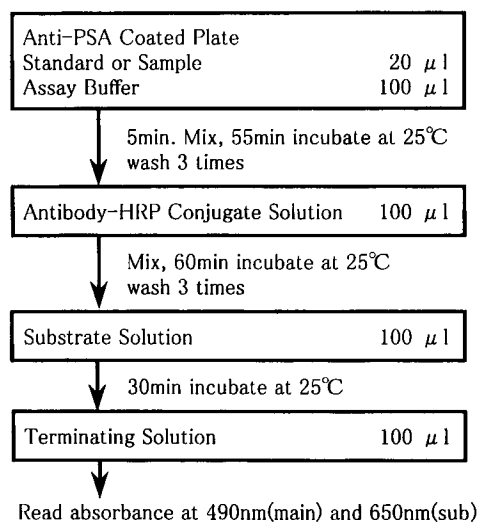


Fig. 2. Assay procedure.

10 を固相に, 標識用には clone No. 19-01 を使用している. また, c-PSA 測定系は固相用に t-PSA と共通のモノクローナル抗体 clone No. 19-01 を, 標識用には α_1 -antichymotrypsin (ACT) に特異的なウサギポリクローナル抗体 (No. DA022) を使用している. 各測定系の原理を Fig. 1 に示した.

3 測定系とも固相にマイクロプレートを利用した 2 ステップサンドイッチ EIA 法で, 検体量 20 μ l, 測定範囲は 0.1~30 ng/ml, 反応時間は第一・第二各 1 時間, 酵素反応 30 分と操作法は共通になっている (Fig. 2).

結 果

1. 標準曲線

t-PSA, f-PSA および c-PSA の 3 測定系の標準曲線例を Fig. 3 に示した. 測定範囲は 0.1~30 ng/ml

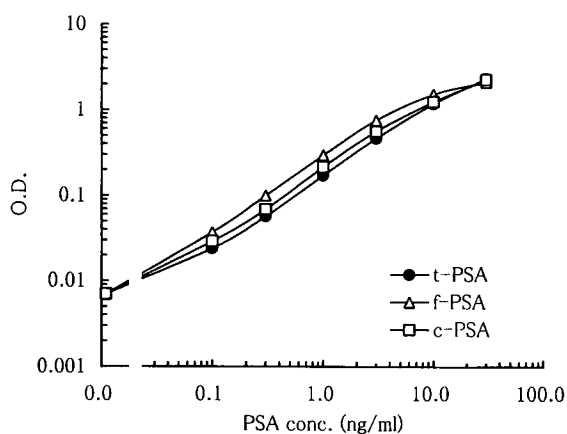


Fig. 3. Standard curves of each assay (t-/ f-/ c-PSA).

の範囲で良好な標準曲線であった. また, 再現性は測定内で, それぞれ 1.8%~5.5%, 1.4%~3.5%,

0.9%~6.1%, 測定間で4.8%~6.4%, 3.3%~6.0%, 3.9%~7.1%と良好であった。

すでに、筆者らにより t-PSA を測定する E プレート PSA は集団検診検体を用いた検討により、Tandem R との相関は良好で、カットオフ値は Tandem R と同じ 4.0 ng/ml で報告した¹⁰⁾

2. 各測定系の認識特異性

3 測定系の PSA に対する認識特異性の検討を f-PSA および c-PSA の精製抗原 (Scips 社製) を用いて行った。まず、各抗原を HPLC (日立製 655 型, カラム: TOSOH G-3000SW-XL 30 cm) でゲル濾過し、それぞれの 3 測定系で各フラクションを測定し

た。その結果、t-PSA 測定系 (E プレート PSA) はどちらの抗原とも反応し、f-PSA 測定系は f-PSA 抗原と強く反応し、c-PSA 測定系は c-PSA 抗原とのみ反応していた (Fig. 4)。

f-PSA および c-PSA 抗原のピークフラクションを用いて交差率を検討したところ、t-PSA 測定系は各抗原とも他の測定系とほぼ一致した値を示した (Table 3)。また、f-PSA 測定系は c-PSA 抗原に対し 0.83% の交差を認めた。一方、c-PSA 測定系は f-PSA 抗原との交差は認められなかった。

Stanford University から入手した f-PSA および c-PSA の標準抗原を用いて、混合する割合を変えて、

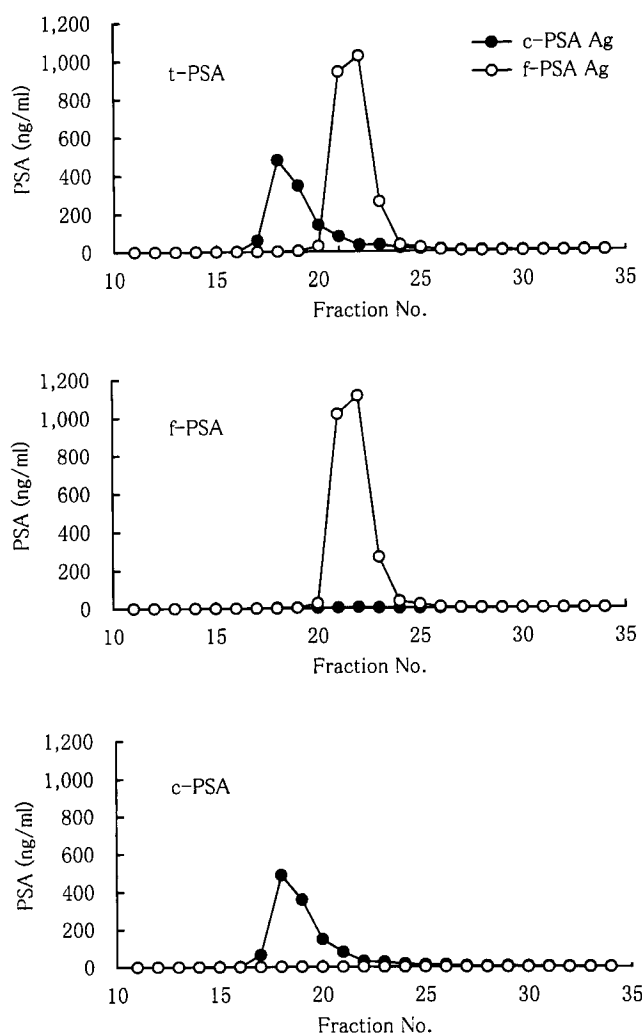


Fig. 4. Gel filtration pattern of free and complex PSA measured by individual assay.

Table 3. Reactivity to the free or complex PSA by each assay

Antigen		Assay		
		t-PSA	f-PSA	c-PSA
free-PSA (Fr. 22)	ng/ml	1,026	1,115	<0.1
	reactivity	100.0%	108.7%	<0.01%
complex-PSA (Fr. 18)	ng/ml	480.4	3.99	486.6
	reactivity	100.0%	0.83%	101.3%

各測定系で測定した。その結果, t-PSA 測定系は混合比率を変えてもほぼ一定の測定値が得られ, f-PSA 測定系と c-PSA 測定系はその抗原割合に応じた測定値が得られた (Fig. 5)。

また, 臨床検体132例を用いて, 3 測定系で測定し,

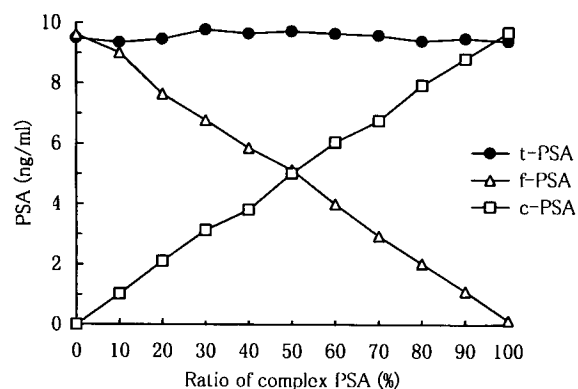


Fig. 5. Relationship for the mix ratio of free/complex PSA and total PSA value.

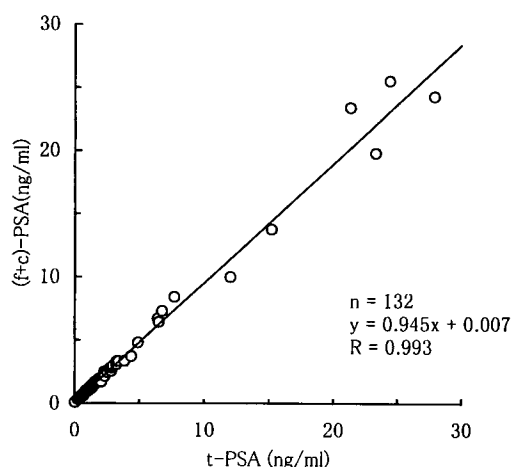


Fig. 6. Linear regression of t-PSA concentration and (f+c)-PSA concentration.

t-PSA と f-PSA に c-PSA を加えた値 (f+c) の相関性を検討すると, f+c はほぼ t-PSA と一致した値が得られた (Fig. 6)。

3. 臨床検体における検討

前立腺癌病期の明らかな検体を用いて, 病期ごとの各測定系の測定値と f/t%, f/c% を比較検討した。t-PSA と c-PSA は B₁ から, f-PSA は B₂ から non PCa に対し危険率 5%未満の有意差が認められた。また, f/t% と f/c% は病期 A₁ から有意差が認められた (Table 4)。

生検を受けた non PCa と PCa の全例において ROC 曲線を作成し各測定系および f/t%, f/c% の診断効率を比較した。f-PSA 以外はほとんど同じ曲線を示し, area under the curve (以下 AUC) も同等の値であった (Fig. 7)。

上記症例のうち t-PSA が 4~10 ng/ml の検体 (non PCa 144例, PCa 51例) について同様に比較した。t-PSA または c-PSA 単独では AUC が 0.619 または 0.649 なのに対し, f/t% と f/c% では AUC が

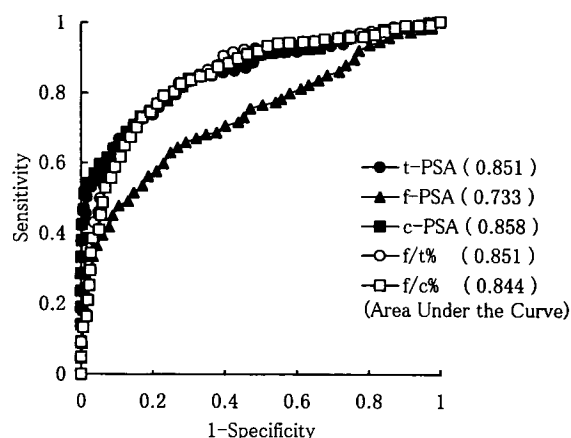


Fig. 7. Receiver operating characteristic curves of all samples.

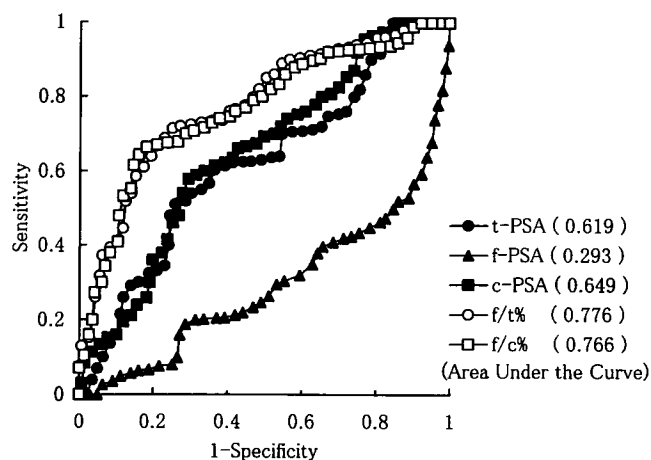


Fig. 8. Received operating characteristic curves of all samples with total PSA concentration in the range 4-10 ng/ml.

Table 4. PSA, f/t% or f/c% and PSA-D value in various clinical stages

Stage		t-PSA	f-PSA	c-PSA	f/t%	f/c%	PSA-D**
Normal	n	21	21	21	21	21	0
	Mean	7.0	0.8	6.3	12.6	14.2	—
	Median	6.7	0.6	6.2	11.1	12.7	—
	S.D.	3.9	0.7	3.3	7.0	8.6	—
Inflammation	n	7	7	7	7	7	2
	Mean	7.8	1.3	6.8	15.8	20.2	0.49
	Median	6.8	1.0	7.0	13.4	14.2	0.49
	S.D.	3.6	1.3	3.3	11.7	17.8	0.04
BPH*	n	357	357	357	357	357	231
	Mean	6.6	1.3	5.4	19.1	28.1	0.25
	Median	4.3	0.7	3.7	16.6	19.0	0.16
	S.D.	8.0	3.0	6.3	12.4	55.1	0.31
A ₁	n	3	3	3	3	3	1
	Mean	6.0	0.5	5.6	8.6	8.9	0.90
	Median	2.2	0.3	2.3	8.3	9.0	0.90
	S.D.	7.0	0.6	6.4	3.2	2.8	—
	p	0.887	0.144	0.966	0.022	0.000	—
B ₀	n	22	22	22	22	22	15
	Mean	9.0	0.7	8.0	9.8	11.2	0.35
	Median	7.8	0.5	7.5	8.2	8.8	0.31
	S.D.	7.1	0.6	6.0	7.1	9.8	0.23
	p	0.140	0.102	0.060	0.000	0.000	0.124
B ₁	n	35	35	35	35	35	21
	Mean	17.6	1.1	16.1	8.8	10.1	0.79
	Median	8.9	0.7	7.7	7.0	7.4	0.34
	S.D.	29.9	1.2	27.5	4.9	6.3	1.38
	p	0.039	0.541	0.029	0.000	0.000	0.090
B ₂	n	43	43	43	43	43	33
	Mean	28.8	2.5	25.7	9.9	13.1	1.21
	Median	15.2	1.2	13.2	6.9	8.1	0.77
	S.D.	32.1	3.0	29.5	8.3	18.1	1.24
	p	0.000	0.012	0.000	0.000	0.000	0.000
C	n	69	69	69	69	69	47
	Mean	78.6	4.5	72.6	7.6	8.3	2.86
	Median	35.9	1.9	32.5	6.2	6.7	1.28
	S.D.	151.5	7.3	131.0	4.1	5.0	5.92
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
D ₁	n	9	9	9	9	9	6
	Mean	211.3	11.9	193.4	8.7	10.0	4.98
	Median	41.4	3.3	37.9	8.0	8.5	1.90
	S.D.	477.4	23.9	433.8	5.2	7.8	8.12
	p	0.002	0.002	0.002	0.000	0.000	0.021
D ₂	n	89	89	89	89	89	53
	Mean	941.7	59.7	793.6	8.5	11.8	43.58
	Median	145.0	8.5	129.0	5.7	6.7	5.57
	S.D.	2,171.7	139.4	1,805.6	10.8	25.3	102.97
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
Unknown	n	16	16	16	16	16	0
	Mean	179.7	7.5	169.5	6.2	7.3	—
	Median	45.7	2.9	45.8	4.9	4.9	—
	S.D.	327.3	9.4	302.8	5.4	9.1	—
	p	0.005	0.018	0.005	0.000	0.000	—
Total							
non Prostate cancer	n	385	385	385	385	385	233
	Mean	6.6	1.2	5.5	18.7	27.2	0.25
	Median	4.4	0.7	3.9	16.1	18.3	0.16
	S.D.	7.8	2.9	6.2	12.2	53.2	0.31
Prostate cancer	n	286	286	286	286	286	176
	Mean	335.9	21.0	286.6	8.5	10.6	14.41
	Median	29.5	1.8	25.9	6.3	7.0	1.08
	S.D.	1,281.7	82.0	1,067.5	7.7	16.5	59.43
	p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002

* BPH : benign prostatic hyperplasia, ** PSA-D : prostate-specific antigen density, ■ : p<5%.

0.776または0.766と診断により有効であった (Fig. 8). 一方, t-PSA と c-PSA の比較では, 単独で用いた場合の AUC はほぼ同等であり, f/t

や f/c の比率を用いた場合も同等の数値であった.

同様に前立腺体積既知群 (non PCa 233例, PCa 180例) について t-PSA を前立腺体積で除した PSA density (PSA-D) と比較した. 群全体では f-PSA 以外ほとんど差は認められないが (Fig. 9), t-PSA が 4~10 ng/ml の検体において PSA-D と f/t% ならびに f/c% で診断効率が低い傾向にあった (Fig. 10).

次に, 前立腺体積既知群において横軸に前立腺体積, 縦軸に t-PSA 濃度をプロットしてそれぞれの関係を検討した. non PCa と PCa では分布が異なっており, non PCa 症例では前立腺体積の大きい症例でも t-PSA の顕著な上昇が見られないのに対し, PCa 症例は前立腺体積の小さい症例でも t-PSA が高い傾向がうかがえた (Fig. 11). 特に, 前立腺体積が 40 ml 以上で t-PSA が 10 ng/ml 以下の症例は, non PCa が52症例あるのに対し PCa が3症例のみで, PPV は5.5%と非常に低く, 言い換えると癌でない確率 (negative predictive value: NPV) が94.5%と有

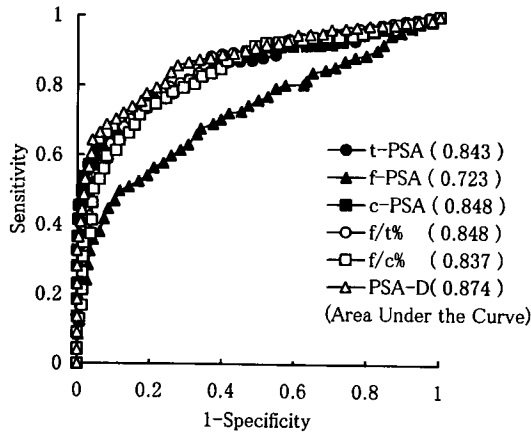


Fig. 9. Received operating characteristic curves for samples with prostate volume measured.

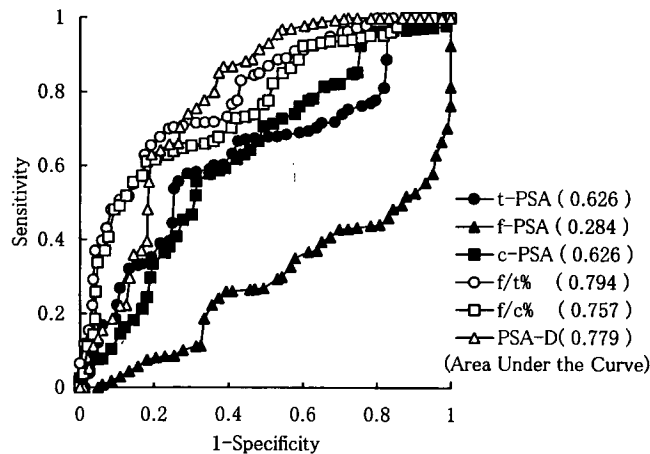


Fig. 10. Receiver operating characteristic curves for samples with total PSA concentration in the range 4-10 ng/ml and prostate volume measured.

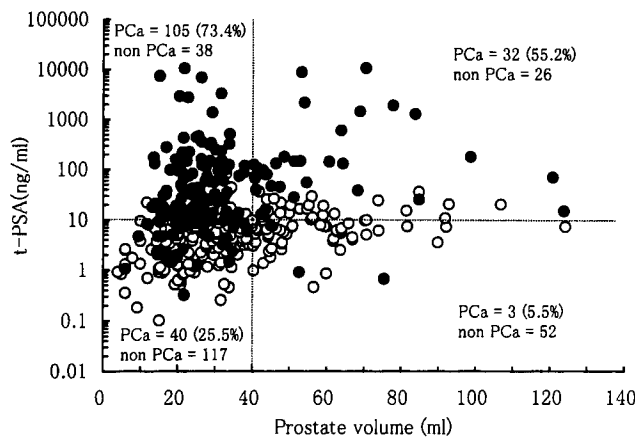


Fig. 11. Relationship between the total PSA and prostate volume in patients with prostate cancer (PCa: ●) and non prostate cancer (non PCa: ○).

Table 5. Positive predictive value (PPV) by each diagnostic criteria in PCa and non PCa with total-PSA concentration in the range 4-10 ng/ml

Combination	f/t% cut-off	Prostate volume cut-off	Non-Prostate Cancer	Prostate Cancer	PPV
t-PSA only			88	28	24.1%
t-PSA and f/t%	15% ≤		45	4	8.2%
	15% >		43	24	35.8%
t-PSA and prostate volume		40 ml >	51	27	34.6%
		40 ml ≤	37	1	2.6%
t-PSA, f/t% and prostate volume	15% ≤	40 ml >	23	4	14.8%
	15% ≤	40 ml ≤	22	0	0.0%
	15% >	40 ml >	28	23	45.1%
	15% >	40 ml ≤	15	1	6.3%

効性が高いといえる。

t-PSA が 4~10 ng/ml の検体において、各診断法を組み合わせると PPV を比較した (Table 5)。t-PSA 単独では PPV が 24.1% であったのに対し、f/t% (15%未満) と組み合わせると 35.8% に、前立腺体積 (40 ml 未満) と組み合わせると 34.6% に上昇し、さらに f/t% と前立腺体積を組み合わせると 45.1% に上昇した。一方、NPV を比較すると f/t% (15%以上) は 91.8% であるのに対し、前立腺体積 (40 ml 以上) は 97.4%、さらに f/t% と前立腺体積を組み合わせると NPV は 100% と、前立腺体積を指標にすると非常に高い NPV が得られた。

考 察

今回、栄研化学により開発された t-PSA (E プレート PSA)、f-PSA および c-PSA を特異的に測定する測定系の基礎的ならびに臨床的意義について検討を行った。

3 測定系ともプレート固相による EIA 法で、検体量、反応時間とも共通に設定されており、また測定範囲が 0.1~30 ng/ml と高感度の測定系であった。

各測定系の認識特異性は、f-PSA 測定系では c-PSA の交差率が 0.83% と低く、c-PSA 測定系は f-PSA との交差反応は認められず、ともに各抗原を特異的に測定する測定系であった。また、t-PSA 測定系は f-PSA と c-PSA 抗原の混合比率を変えても一定の値が得られ、さらに t-PSA 測定系の測定値は f-PSA と c-PSA の加えた値にほぼ一致していることから、t-PSA 測定系は各抗原を 1:1 で測定していることが示唆された。

前立腺癌病期の明らかな検体を用いた検討から、t-PSA と c-PSA は病期 B₁ から、f-PSA は B₂ から、f/t% と f/c% は A₁ から non PCa に対し有意差が認められ、f/t% と f/c% は早期診断に有用であると思われた。しかし、t-PSA が腫瘍体積とある程度相関を示し、f/t% あるいは f/c% が t-PSA の低いレンジ

で有効性を発揮することから考えれば、広く早期診断に有用であるとの結論は早急である。また、A₁ を現在われわれが行っている生検技術では確定診断が困難であり、A₁ の治療意義とあわせて考えるならばその価値は低いものと考ええる。

生検を受けた non PCa と PCa の ROC 曲線解析から、f-PSA 以外はほとんど同じ曲線を示し、f-PSA 以外は同等の診断効率と思われ、f-PSA 単独での有用性は認められなかった。本邦では f-PSA のキットとして γ -Sm が発売され、スクリーニング診断として使用されているようであるが、上記のように f-PSA 単独の価値は低く、スクリーニング診断に用いることは経済効率の意味から不適切である。一方、t-PSA と c-PSA を比較すると ROC 曲線解析から差はほとんど認められず、f/t% と f/c% においてもほぼ同様の数値を示した。言い換えれば t-PSA と c-PSA の両者のうちいずれかを使用すれば良いと思われる。

また、t-PSA 値が 4~10 ng/ml の検体では t-PSA、c-PSA 単独よりも f/t% と f/c% で高い診断効率が認められた。同様に前立腺体積既知群において PSA-D と比較すると、f/t% や f/c% は PSA-D と同等の高い診断効率が期待できると思われる。しかし、前立腺体積は測定が可能な施設に應用が限定され汎用性に欠ける点があるのに対し、f/t% や f/c% は血清を検体としたイムノアッセイであり、安定したデータが得られるメリットがある。t-PSA が 4~10 ng/ml で直腸診が正常な症例に対して前立腺生検を実施した時の癌検出率は 10~20% と思われるので¹¹⁾、臨床医としては生検適否の決定に悩むところである。したがって、f/t% や f/c% は生検実施の決定を下す一助と成りうると考えられた。

次に、前立腺体積と t-PSA の関係から、non PCa 症例では前立腺体積が大きくても t-PSA が低い傾向があり、逆に PCa 症例では前立腺体積が小さくても t-PSA が高い傾向がみられた。例えば前立腺体積が 40 ml 以上で t-PSA 10 ng/ml 以下の症例は、PPV は

5.5%, NPV が94.5%と癌でない確率が高いといえる。

前立腺生検の決定は PSA を中心に行われるようになった, と言っても過言ではない。しかし, PSA は万能ではなく, 直腸診や経直腸の超音波診断を併用することが一般的に行われている。あるいは, PSA 関連の方法として年齢階層別 PSA や年間差 PSA などの併用により診断精度の向上に努力してきた。今回, 多施設間の共同研究といった事情もあり, このような診断法との組合わせで十分な検討をすることができなかった。実際の診断の場では, これらの組合わせでより精度の高い診断が下されるものと思われる。

結 語

栄研化学により新たに開発された t-PSA (E プレート “栄研” PSA), f-PSA および c-PSA 測定系ならびに f/t および f/c の臨床有用性の評価を生検受診例の保存血清を用いて行った。

1) f-PSA と c-PSA 測定系とも各抗原を特異的に測定する測定系であった。また, t-PSA 測定系は f-PSA と c-PSA を 1:1 の割合で測定していることが示唆された。

2) f/t% と f/c% はともに PCa において A₁ や B₀ のような早い病期から non PCa と有意な差が認められた。

3) t-PSA と c-PSA および f/t% と f/c% の ROC 曲線における差はほとんど認められず, c-PSA の診断上の有用性は t-PSA と同等と思われる, 両方を測定する意義はないと思われた。また, f-PSA 単独では有用性が認められなかった。

4) t-PSA が 4~10 ng/ml の検体においては f/t% と f/c% が PSA-D と同様に前立腺癌の診断に有効であった。

5) 前立腺体積 40 ml 以上で t-PSA が 10 ng/ml 以下では癌でない確率が高く, 前立腺体積も前立腺癌診断の 1 指標として有効と思われた。

文 献

- 1) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol* **154**: 1085-1089, 1995
- 2) Christensson A, Laurell CB and Lilja H: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitor. *Eur J Biochem* **194**: 755-763, 1990
- 3) Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, et al.: A complex between prostate-specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer. *Cancer Rec* **51**: 222-226, 1991
- 4) Wu J T: Assay for prostate specific antigen (PSA): problems and possible solutions. *J Clin Lab Anal* **8**: 51-62, 1994
- 5) Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al.: Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α_1 -antichymotrypsin. *Clin Chem* **37**: 1618-1625, 1991
- 6) Stenman U-H, Hakama M, Knekt P, et al.: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α_1 -antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* **344**: 1594-1598, 1994
- 7) Luderer A, Chen Y, Soriano T, et al.: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* **46**: 187-194, 1995
- 8) Egawa S, Soh S, Ohori M, et al.: The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. *Cancer* **79**: 91-97, 1997
- 9) 臨床病期分類: 前立腺癌の取り扱い規約 (日本泌尿器科学会, 日本病理学会編), p. 40, 金原出版, 1985
- 10) 今井強一, 山中英壽, 久保田裕, ほか: E プレート PSA “栄研” の基礎的検討および正常値設定に関する検討. *医と薬学* **38**: 421-427, 1997
- 11) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: New algorithm for prostate cancer. *Int J Clin Onc* (in press)

(Received on May 28, 1998)

(Accepted on July 27, 1998)

1) Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, et al.: Diagnostic